

528,150
10/528150

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

Rec'd PCT/PTO 17 MAR 2005

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年4月15日 (15.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/030676 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/616, A61P 17/02, 17/04

川田 光裕 (KAWADA,Mitsuhiro) [JP/JP]; 〒769-2702
香川県 東かがわ市 松原 2 1 3 Kagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010728

(74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA,Osamu et al.); 〒
540-0001 大阪府 大阪市中央区 城見1丁目3番7号IMP
ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2003年8月26日 (26.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-285650 2002年9月30日 (30.09.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝國製
薬株式会社 (TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP];
〒769-2695 香川県 東かがわ市 三本松 5 6 7 番地
Kagawa (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川添 剛 (KAWA-
ZOE,Takeshi) [JP/JP]; 〒606-8413 京都府 京都市左
京区 浄土寺下馬場町 9 7-1、4 0 3 Kyoto (JP).
鈴木 茂彦 (SUZUKI,Shigehiko) [JP/JP]; 〒604-8135
京都府 京都市中京区 東洞院通三条下る三文字町
2 0 5-3 フォルム東洞院三条 1 3 0 3 号 Kyoto (JP).
稲本 千子 (INAMOTO,Yukiko) [JP/JP]; 〒761-1703 香
川県 香川郡 香川町浅野 3 3 7 2-1 8 Kagawa (JP).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: EXTERNAL PREPARATION FOR INHIBITING KELOID FORMATION

(54) 発明の名称: ケロイド等の形成抑制外用剤

(57) Abstract: An external preparation which contains acetylsalicylic acid or its salt as the active ingredient and has an effect of
inhibiting keloid and/or hypertrophic scar formation as well as an analgesic and antipruritic effect.(57) 要約: アセチルサリチル酸またはその塩を有効成分とするケロイドおよび/または肥厚性癬痕の形成抑制作
用と鎮痛および鎮痒作用を併せ持つ外用剤。

WO 2004/030676 A1

明 細 書

ケロイド等の形成抑制外用剤

5 技術分野

本発明は、ケロイド形成および／または肥厚性癬痕形成の抑制作用および該患部における鎮痛・鎮痒作用を有する外用剤に関する。

更に詳しくは、有効成分としてアセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を配合し、ケロイド形成および／または肥厚性癬痕形成の抑制作用と該患部における鎮痛、鎮痒作用を併せ持つ優れた外用剤およびそれを用いた局所治療システム等に関する。

背景技術

従来、ケロイドの薬物療法として、ステロイド剤の塗布あるいはステロイド剤のケロイド内注入が行われている。しかしながら、前者には明らかな効果が認められず、後者には一定の効果は認められるものの、数十回注入を繰り返す必要があり、注入時に患者に多大の苦痛を与える。また、1回の注入で多量のステロイド剤を注入することは困難であるので、大きなケロイドには適用され得ないという欠点がある。

一方、ホームラバーのようなスポンジで直接ケロイドを圧迫する圧迫療法も行われているが、治療期間が数ヶ月から数年と長期間を要する。

更に、熱傷などの創傷治療の過程において形成されるケロイドも、身体的あるいは精神的な後遺症として大きな影響が残り、また治療後の社会的活動においても大きな影響がある。

ケロイドは容貌を醜悪にするのみならず、ケロイド特有の強い痒み、痛み、突っ張り感および引き連れ感などにより患者は大いに悩まされている。そのため創傷および皮膚傷害の治療過程においてケロイドの形成を抑制できれば、患者のクオリティ・オブ・ライフを高めることができる。

しかしながら、創傷および皮膚傷害の治療過程において治癒を遅延させず、ケ

ロイド形成および／または肥厚性癬痕形成の抑制作用を有する外用剤はいまだ認められておらず、そのため有効なケロイドおよび／または肥厚性癬痕の形成抑制剤が望まれている。

ところで、アセチルサリチル酸は古くから利用されている解熱鎮痛薬であり、副作用も少なく、安全性の高い薬剤であることは周知である。

一方、アセチルサリチル酸またはその薬理的に許容される塩を有効成分とした外用剤を創傷および皮膚傷害の治療に用いることにより、ケロイド形成および／または肥厚性癬痕形成の抑制作用が認められたという報告はなく、また、ケロイド形成および／または肥厚性癬痕形成部の鎮痛、鎮痒作用を併せ持つ外用剤はなく、これらの症状に対するアセチルサリチル酸またはその薬理的に許容される塩の作用についても何ら開示されていない。

ケロイドの分類としては、火傷、熱傷、熱傷性潰瘍、凍傷などの温度障害、裂創、擦過創、切創、刺創、挫創、咬創、などの外傷、バージャー病、リンパ浮腫、下腿潰瘍などの血管およびリンパ管障害、採皮創、縫合創などの術後創、褥瘡、圧迫性潰瘍、糖尿病性潰瘍・脱疽、ストーマ、放射性障害、化学的障害などの皮膚創傷並びに水疱、糜爛など皮膚傷害を有する皮膚疾患などに起因して発生し、その原因および症状などにより真性ケロイド、癬痕ケロイド、肥厚性癬痕などがある。

発明の開示

本発明は上記問題点を解決するものであり、その目的とするところは、副作用が少なく、ケロイド形成および／または肥厚性癬痕形成に対する抑制作用と該患部の鎮痛、鎮痒作用を併せ持つ優れた外用剤を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、アセチルサリチル酸またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする外用剤が、副作用を軽減し、ケロイドおよび／または肥厚性癬痕の形成に対して強い抑制効果を示すことを見出し、更にケロイド特有の強い痛み、痒みに対する良好な治療効果を示すことも見出した。

すなわち、アセチルサリチル酸を有効成分として含有する外用剤を作製し、創

傷モデル動物やケロイドおよび／または肥厚性瘢痕を有する患者等に投与、検討したところ、創傷治癒を遅延させず、上皮化後の創傷部の収縮抑制作用等を示し、更にはケロイド特有の痛み、痒み等の自覚症状に対する高い抑制効果も認められ、ケロイドおよび／または肥厚性瘢痕に対する外用剤として極めて有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

発明を実施するための最良の形態

これらの作用、効果は、製剤中のアセチルサリチル酸濃度に依存しているが、ある一定以上のアセチルサリチル酸濃度においては薬効薬理作用がほとんど変化しなくなる。

本発明は、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするケロイドおよび／または肥厚性瘢痕の形成抑制作用と鎮痛および鎮痒作用を併せ持つ外用剤に関する。

本発明は、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするケロイドおよび／または肥厚性瘢痕部位の鎮痛および鎮痒外用剤にも関する。

本発明は、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする薬剤の有効量を、患者に投与し、該患者のケロイドおよび／または肥厚性瘢痕の形成を抑制し、併せて該患部における痛と痒を抑制する方法にも関する。

更には、本発明は、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする薬剤の有効量を、患者のケロイドおよび／または肥厚性瘢痕の形成部位に投与し、該患部における痛と痒を抑制する方法にも関する。

本発明の外用剤に有効成分として用いられるアセチルサリチル酸は、日本薬局方に収載されており、該外用剤中のアセチルサリチル酸含有量は剤型によって異なるが、製剤全重量に対して、十分な効果の得られる0.005～80重量%であり、好ましくは0.01～70重量%、より好ましくは0.01～50重量%である。アセチルサリチル酸含有量が0.005重量%未満では、アセチルサリチル酸の持つ作用が十分に発揮されないために好ましくない。また、アセチルサリチル酸含有量が80重量%以上では製剤の作製が困難となる。

ケロイドおよび／または肥厚性瘢痕の形成に対して強い抑制効果が発揮されるアセチルサリチル酸の組織中濃度は、 $0.001 \sim 1500 \mu\text{g/g}$ 組織重量であり、好ましくは $0.005 \sim 1000 \mu\text{g/g}$ 組織重量、より好ましくは $0.01 \sim 800 \mu\text{g/g}$ 組織重量である。

- 5 本発明の外用剤に含有される有効成分はアセチルサリチル酸の他、アセチルサリチル酸の薬理学的に許容されるDL-リジン塩等のアミノ酸との塩およびナトリウム塩等の無機塩基との塩を形成したものでよい。

- 10 本発明の外用剤は、皮膚の局所表面に有効成分を直接投与できる剤形であれば特に限定されず、例えば軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、軟膏貼付剤、液剤（懸濁剤、乳剤、ローション剤等）、パップ剤、テープ剤、外用散剤およびエアゾール剤等の製剤を用いることができる。

本発明のアセチルサリチル酸含有の外用剤に用いられる他の配合成分としては、通常の外用剤に用いられる配合成分であれば何れも使用可能である。

- 15 軟膏剤・クリーム剤・ゲル剤・ローション剤の場合には、白色ワセリン、黄色ワセリン、ラノリン、サラシミツロウ、セタノール、ステアリルアルコール、ステアリン酸、硬化油、ゲル化炭化水素、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、スクワラン等の基剤、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピル、トリイソオクタン酸グリセリン、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪族アルコール、植物油等の溶剤および溶解補助剤、トコフェロール誘導体、L-アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール等の酸化防止剤、パラヒドロキシ安息香酸エステル等の防腐剤、グリセリン、プロピレングリコール、ヒアルロン酸ナトリウム等の保湿剤、ポリオキシエチレン誘導体、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、レシチン等の界面活性剤、カルボキシビニルポリマー、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の増粘剤、安定剤、保存剤、吸収促進剤等または、その他の適当な添加剤を配合することができる。
- 20
- 25

パップ剤の場合には、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸共重合体等の粘着付与剤、硫酸アルミニウム、硫酸カリウムアルミニウム、塩化アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアセテート等の架橋剤、
5 ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の増粘剤、グリセリン、ポリエチレングリコール（マクロゴール）、プロピレングリコール、1, 3-ブタンジオール等の多価アルコール類、ポリオキシエチレン誘導体等の界面活性剤、1-メントール等の香料、
10 パラヒドロキシ安息香酸エステル等の防腐剤、精製水等または、その他の適当な添加剤を配合することができる。

テープ剤の場合には、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体やアクリル樹脂等の粘着剤、脂環族飽和炭化水素系樹脂、ロジン系樹脂、テルペン系樹脂等の粘着付与樹脂、液状ゴム、流動パラフィン等の軟化剤、ジブチルヒドロ
15 キシトルエン等の酸化防止剤、プロピレングリコール等の多価アルコール、オレイン酸等の吸収促進剤、ポリオキシエチレン誘導体等の界面活性剤等または、その他の適当な添加剤を配合することができる。また、ポリアクリル酸ナトリウムやポリビニルアルコールのような含水可能な高分子と少量の精製水を加えて含水テープ剤となすこともできる。

20 外用散剤の場合には、バレンシヨデンブン、コメデンブン、トウモロコシデンブン、タルク、酸化亜鉛等の賦形剤またはその他の適当な添加剤を配合することができる。

エアゾール剤の場合には、軟膏剤・クリーム剤・ゲル剤・懸濁剤・乳剤・液剤・ローション剤および外用散剤等に用いられる、白色ワセリン、黄色ワセリン、
25 ラノリン、サラシミツロウ、セタノール、ステアリルアルコール、ステアリン酸、硬化油、ゲル化炭化水素、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、スクワラン等の基剤、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸イソプロピル、トリイソオクタン酸グリセリン、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪族ア

ルコール、植物油等の溶剤および溶解補助剤、トコフェロール誘導体、L-アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール等の酸化防止剤、パラヒドロキシ安息香酸エステル等の防腐剤、グリセリン、プロピレングリコール、ヒアルロン酸ナトリウム等の保湿剤、ポリオキシエチレン誘導体、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、レシチン等の界面活性剤、カルボキシビニルポリマー、キサントガム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の増粘剤等の安定剤、バレンシヨデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、タルク、酸化亜鉛等の賦形剤、液化石油ガス、液化二酸化炭素、ジメチルエーテル、窒素、灯油、二酸化炭素等の噴射剤、緩衝剤、矯味剤、懸濁化剤、乳化剤、芳香剤、保存剤、溶解補助剤または、その他の適当な添加剤を配合することができる。

本発明の外用剤は、各成分および必要に応じた基剤をよく混練するなどの通常の外用剤を製造する方法を用いて製造され、患部に直接適用したり、布等に塗布および含浸させて適用するなどの通常的使用方法により用いられる。

軟膏剤を製するには、脂肪、脂肪油、ラノリン、ろう、樹脂、プラスチック、グリコール類、高級アルコール、グリセリン、水、乳化剤、懸濁化剤若しくはその他の適当な添加剤を原料とするか、またはこれらを基剤とし、有効成分を加え、混和して全質を均等にする。基剤成分を加温溶解して均一に攪拌し、所望により吸収促進剤、酸化防止剤、防腐剤、界面活性剤、精製水等の添加物を加え、更に攪拌下アセチルサリチル酸の微粉末を投入混和し、軟膏或いはクリーム剤となすことができる。

例えば、油脂性軟膏を製するには、原料基剤を加温して融解し、混和し、半ば冷却した後、基剤以外の医薬品を液状または細末にして基剤の一部と混和し、残りの基剤を加えて全質均等になるまでかき混ぜて練り合わせる。

例えば、乳剤性および水溶性軟膏を製するには、固形の基剤は水浴上で溶かした後、約75℃に保ち、これに水溶性の基剤を水に溶かして同温度または若干高い温度に加温したものを加え、かき混ぜて全質均等とする。これに他薬を配合す

るときは、基剤の種類に応じて水溶性または油溶性医薬品は基剤の一部と混和した後、残りの基剤を加えて全質均等となるまでかき混ぜて練り合わせる。

5 パップ剤を製するには、予め薬物を、ゼラチン、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ポリアクリル酸ナトリウム等の保水性に富む水溶性高分子を主体とした膏体基剤と混和して、不織布等の支持体に展延し、膏体表面をポリエチレンあるいはポリプロピレン等のプラスチックフィルムで被覆し、所望の大きさに裁断する。

10 テープ剤を製するには、アクリル樹脂等の粘着剤あるいはスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体に脂環族飽和炭化水素系樹脂、ロジン系樹脂、テルペン系樹脂等の粘着付与樹脂、液状ゴム、流動パラフィン等の軟化剤、吸収促進剤、酸化防止剤等を加え、トルエン等の有機溶媒に溶解させ混合攪拌した、あるいは加熱融解させ混合攪拌した混合物に溶液または粉末状の薬物を投入混合し、この混合物を剥離紙上に展延し、溶解型の場合は展延、乾燥した後、ポリウレタンフィルム、ポリエチレンフィルム、ポリ塩化ビニルフィルム、織布、不織布等
15 の柔軟な支持体と張り合わせ、所望の大きさに裁断する。

20 ローション剤を製するには、医薬品と溶剤、乳化剤、懸濁化剤等を水性の液体に加え、全質を均等にする。懸濁性ローションは、医薬品を微細化し、グリセリンあるいはエタノール等で水にぬれやすくした後、これに懸濁化剤の溶液またはローション基剤を徐々に加えて混和し、全質均等にする。更に、乳剤性ローションは、油溶性医薬品と油相とを一方の容器に入れ、また別の容器には水相を入れてそれぞれ加温し、O/W型乳剤を作るときは、水相中に油相を徐々に注加し、W/O型乳剤を作るときには、反対に油相に水相を徐々に注加して、乳化が完全に行われ均質な液状となるまで混和し続ける。

25 外用散剤を製するには、バレンシヨデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、タルク、酸化亜鉛等の賦形剤にアセチルサリチル酸および添加剤を均一に分散する。

エアゾール剤を製するには、医薬品の溶液、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、ローション剤および外用散剤等を上記記載の方法等により製し、密閉容器に液化ガスまたは圧縮ガス等と共に充填する。

本発明のケロイドおよび／または肥厚性瘢痕の形成抑制外用剤の投与量は特に制限されず、投与形態や患者の年齢、症状の程度や発生頻度、体重などの条件に応じて適宜選択することができる。

以下、実施例および試験例により本発明のアセチルサリチル酸含有の外用剤につき説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例

実施例 1～7（軟膏剤）

表 1 に示す処方に従い、基剤と溶剤を混合し、これにアセチルサリチル酸を加えて十分に攪拌して混合し、軟膏剤を得た。

表 1 アセチルサリチル酸含有軟膏剤処方

実施例	1	2	3	4	5	6	7
配合成分	配合比（重量％）						
アセチルサリチル酸	0.05	0.25	2.0	4.0	10.0	5.0	5.0
ゴマ油						5.0	
アジピン酸ジイソプロピル	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0		5.0
ミリスチン酸イソプロピル							5.0
白色ワセリン						90.0	90.0
ゲル化炭化水素	94.95	94.75	93.0	91.0	85.0		

実施例 8（液剤）

表 2 に示す処方に従って、溶剤にアセチルサリチル酸を加えて溶解または分散し、他の成分を溶かし、加温した精製水中に激しく攪拌しながらこの中に加え、完全に均質な液状となるまで混和し、液剤を得た。

表2 アセチルサリチル酸含有液剤処方

実施例	8
配合成分	配合比 (重量%)
アセチルサリチル酸	0.5
クロタミトン	1.0
スクワラン	3.0
セタノール	3.0
セスキオレイン酸ソルビタン	0.5
ポリオキシ(20)セチルエーテル	1.5
プロピレングリコール	5.0
トリエタノールアミン	0.4
精製水	85.1

実施例9および10 (ゲル剤)

表3に示す処方に従って、水溶性高分子物質を加温溶解した後、アセチルサリチル酸を溶剤に分散または溶解し、残りの基剤と共に全質均等となるまでかき混ぜてゲル剤を得た。

5

表3 アセチルサリチル酸含有ゲル剤処方

実施例	9	10
配合成分	配合比 (重量%)	
アセチルサリチル酸	0.1	5.0
クロタミトン	5.0	3.0
イソプロパノール		3.0
プロピレングリコール	45.0	45.0
ポリアクリル酸	25.0	25.0
トリエタノールアミン	0.7	0.7
精製水	24.2	8.3

実施例 1 1 (クリーム剤)

表 4 に示す処方に従って、油性基剤を水浴上で溶かした後、溶剤を加えて溶解または分散したアセチルサリチル酸を混合した。これに水溶性基剤を水に溶かして加温したものに加え、全質均等となるまでかき混ぜて練り合わせ、クリーム剤を得た。

5

表 4 アセチルサリチル酸含有クリーム剤処方

実施例	1 1
配合成分	配合比 (重量%)
アセチルサリチル酸	1. 0
ゴマ油	5. 0
セタノール	9. 0
白色ワセリン	8. 0
ヘキシルデカノール	1. 0
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	2. 0
ポリオキシ (9) ラウリルエーテル	2. 8
ポリオキシ (2 3) セチルエーテル	2. 0
プロピレングリコール	1 2. 0
メチルパラベン	0. 1
プロピルパラベン	0. 1
精製水	5 7. 0

実施例 1 2 (テープ剤)

表 5 に示す処方に従って、粘着剤に粘着付与樹脂、軟化剤、溶剤、吸収促進剤、酸化防止剤等に加え、トルエン等の有機溶媒に溶解させ混合攪拌あるいは加熱融解させ、混合攪拌した混合物にアセチルサリチル酸を投入混合し、この混合物を剥離紙上に展延し、溶解型の場合は展延、乾燥した後、柔軟な支持体と張り合わせ、所望の大きさに裁断してテープ剤を得た。

10

表5 アセチルサリチル酸含有テープ剤処方

実施例	1 2
配合成分	配合比 (重量%)
アセチルサリチル酸	20.0
アジピン酸ジイソプロピル	5.0
クロタミトン	1.0
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	16.7
脂環族飽和炭化水素系樹脂	32.8
ポリブテン	13.3
流動パラフィン	10.2
ジブチルヒドロキシトルエン	1.0

比較例 1 および 2

表 6 に示すように比較例として比較例 1 および 2 を用いた。

表6 比較例の軟膏剤処方

比較例	1	2
配合成分	配合比 (重量%)	
トリアムシノロンアセトニド	0.1	
サリチル酸		2.0
エタノール	1.0	1.0
白色ワセリン	99.4	98.8

5

比較例 3 及び 4

表 7 に示すように比較例として比較例 3 および 4 を用いた。

表 7 比較例の軟膏剤処方

比較例	3	4
市販品	A	B
主成分(重量%)	ジメチルイソプロピルアズレン (0.03)	ブクラデシンナトリウム (3.0)

試験例

本発明のケロイドおよび／または肥厚性瘢痕の形成抑制作用について、動物を用いた熱傷モデルに対する投与試験およびin vitro試験によるコラーゲンゲル萎縮抑制試験を実施し、更に患部の鎮痛、鎮痒作用についてケロイド／肥厚性瘢痕を有する患者（被験者；ボランティア）での投与試験を行った。

試験例 1

2型糖尿病モデルマウスを用いた熱傷モデルに対する投与試験

雄性の2型糖尿病モデルマウス（10週齢；血糖値 400～800mg/dL；n=3）の背部を除毛後、焼灼（15mm×15mm、100℃、5sec）を皮膚にあて、熱傷モデルを作製し、各薬剤を熱傷作製後1回投与し、3週間後の創傷部を肉眼的および組織学的に観察し、評価した。

その結果を表8に示す。

表 8 熱傷モデルにおける上皮化後創傷部面積の変化

群	アセチルサリチル酸濃度 (%)	面積 (mm ²)
軟膏基剤	0	84.0
実施例 2	0.25	126.7
実施例 3	2.0	150.1
実施例 4	4.0	177.1

表8の結果よりアセチルサリチル酸含有の実施例2、3および4投与群で軟膏基剤投与群と比較し、上皮化後創傷部の優れた収縮抑制効果（瘢痕拘縮抑制効果）が認められた。

試験例 2

コラーゲンゲル収縮抑制試験

コラーゲン液 (1.5mg/mL) 1 mL および ヒト正常繊維芽細胞またはヒトケロイド由来繊維芽細胞の細胞浮遊液 (1×10^5 cells) 1 mL を直径 3.5 mm のシャーレに加えて
 5 混合し、恒温槽 (37°C, 5%CO₂) 中で約 10 分間加温してコラーゲンゲルを作製した。
 更に培地 1 mL を重層し、恒温槽 (37°C, 5%CO₂) 中で約 3 時間静置後、コラーゲンゲルをシャーレからはがしとり、アセチルサリチル酸溶液 (最終濃度はそれぞれ 0, 0.05, 0.5, 5, 50 μ M) を添加し、浮遊状態にて恒温槽 (37°C, 5%CO₂) 中で培養し、
 24 時間後のコラーゲンゲルの収縮率を検討した。

10 その結果を表 9 および表 10 に示す。

表 9 コラーゲンゲルの収縮率 (ヒト正常繊維芽細胞)

アセチルサリチル酸 (μ M)	収縮率 (%)
0	26
0.05	23
0.5	12
5	10
50	14

表 10

アセチルサリチル酸 (μ M)	収縮率 (%)
0	30
0.05	21
0.5	19
5	24
50	20

15 表 9 および表 10 の結果よりアセチルサリチル酸を添加した群ではコラーゲン

ゲルの収縮が抑制された。

試験例 3

ラット熱傷モデルに対する投与試験

5 ウイスター系の雄性ラット（10週齢；n=6）の背部を除毛後、焼灼（直径12mm、200℃、5sec）を皮膚にあて、熱傷モデルを作製し、薬剤を1日1回、0.2g/熱傷部を投与し、治癒に要する日数を測定した。

その結果を表11に示す。

表 1 1 熱傷モデルにおける治癒日数の変化

群	投与薬剤(重量%)	治癒日数(日)
無処置	—	28.5
軟膏基剤	—	29.3
実施例 7	アセチルサリチル酸 5.0	23.6
実施例 8	アセチルサリチル酸 0.5	23.1
実施例 11	アセチルサリチル酸 1.0	23.5
比較例 2	サリチル酸 2.0	29.6
比較例 3	ジメチルイシプロピルアズレン 0.03	24.8
比較例 4	ブクラデシンナトリウム 3.0	23.9

10 表11の結果よりアセチルサリチル酸含有の実施例7、8および11投与群では、熱傷の治癒の遅延は認められなかった。

試験例 4

ラット切創モデルに対する投与試験

15 ウイスター系の雄性ラット（7週齢；n=15）の背部を除毛後、全層切開創を作製し、縫合した。ラット切創モデルの切創部に1日1回、薬剤(0.2g)を7日間投与し、切創作製の7日後に切創部の皮膚片が引き離されるのに要する張力(創耐張力)を引張圧縮試験器((株)今田製作所)で測定し、評価した。

その結果を表12に示す。

表 1 2 切創モデルにおける創耐張力の変化

群	投与薬剤(重量%)	創耐張力(kgf)
無処置	—	1. 0 1
軟膏基剤	—	1. 0 5
実施例 1	アセチルサリチル酸 0. 0 5	1. 1 5
実施例 6	アセチルサリチル酸 5. 0	1. 2 9
実施例 9	アセチルサリチル酸 0. 1	1. 2 2
比較例 4	ブクラデシンナトリウム 3. 0	1. 2 3

表 1 2 の結果よりアセチルサリチル酸含有の実施例 1、6 および 9 投与群は、市販されている創傷治療薬である比較例 4 と比べ創耐張力に遜色がないことから、創傷の治癒を遅延させていないことが窺える。

5 試験例 5

ケロイドの痛みまたは痒みに対する改善度

痛みまたは痒みを伴うケロイド患者 19 名 (延べ人数) に、アセチルサリチル酸含有外用剤を患部に投与し、痛みまたは痒みの改善度に関する検討を行った。

痛みまたは痒みの改善度は、A : 著効、B : 有効、C : やや有効、D : 普遍、
10 E : 悪化の 5 段階で評価し、やや有効以上を効果が認められたと判断して、有効率を求めた。

その結果を表 1 3 に示す。

表 1 3 熱傷患者の痛みまたは痒みに対する改善度

群	投与薬剤 (重量%)	患者数 (人)	評価					有効率 (%)
			A	B	C	D	E	
軟膏基剤	—	2	0	0	0	1	1	0
実施例 3	アセチルサリチル酸 2. 0	3	0	2	1	0	0	100
実施例 5	アセチルサリチル酸 10. 0	4	0	2	1	1	0	75
実施例 10	アセチルサリチル酸 5. 0	3	1	1	1	0	0	100
実施例 12	アセチルサリチル酸 20. 0	3	1	1	0	1	0	67
比較例 1	トリアムシノロン 0. 1	4	0	1	1	2	0	50

表 1 3 の結果よりアセチルサリチル酸含有の実施例 3、5、10 および 12 は、軟膏基剤あるいは比較例 1 に比べて、ケロイド患者の痛みまたは痒みを抑制していることが確認された。

5

産業上の利用の可能性

本発明によれば、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有せしめることにより、ケロイドおよび／または肥厚性瘢痕の形成の抑制、更にはケロイドおよび／または肥厚性瘢痕部位の鎮痛並びに鎮痒剤として極めて有用である外用剤およびその治療方法を提供することができる。

10

請 求 の 範 囲

1. 鎮痛および鎮痒作用を併せ持つ、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするケロイドおよび／または肥厚性瘢痕の形成抑制外用剤。
5
2. アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするケロイドおよび／または肥厚性瘢痕部位の鎮痛および鎮痒外用剤。
3. アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする薬剤の有効量を、患者の患部に投与し、ケロイドおよび／または肥厚性瘢痕の形成を抑制し、併せて該患部における痛と痒を抑制する方法。
10
4. アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする薬剤の有効量を、患者のケロイドおよび／または肥厚性瘢痕の形成部位に投与し、該患部における痛と痒を抑制する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10728

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/616, A61P17/02, 17/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/616, A61P17/02, 17/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 8-268886 A (Eisai Co., Ltd.), 15 October, 1996 (15.10.96), Abstract; Claims 1, 3; Par. Nos. [0001], [0026] (Family: none)	1-2
X	JP 8-208487 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 13 August, 1996 (13.08.96), Abstract; Claim 1; Par. No. [0022] (Family: none)	1-2
X	US 5916918 A (TEIKOKU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 29 June, 1999 (29.06.99), Column 1, line 50 to column 2, line 23; Claims 1 to 8 & JP 9-235232 A & EP 0784975 A	1-2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
17 October, 2003 (17.10.03)

Date of mailing of the international search report
18 November, 2003 (18.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10728

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 64-3123 A (The Green Cross Corp.), 06 January, 1989 (06.01.89), Claims; page 2, column 2, line 15 to column 6, lien 1 (Family: none)	1-2
X	JP 57-128328 A (Laboratoires Du Docteur P. Astier), 10 August, 1982 (10.08.82), Claims; page 4, upper right column, line 5 & FR 2696459 A & EP 55635 A & ZA 8108559 A	1-2
X	WO 01/047525 A (TEIKOKU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 05 July, 2001 (05.07.01), Abstract; Claim 1; page 4, lines 19 to 23 & EP 1249239 A1 & CA 2394471 A & AU 1890701 A & NO 20023111 A & HU 204208 A & CN 1414856 A	2
P,X	Chemical Abstracts, 2002, Vol.138, abstract No.32929 & Petri Jean-Bernhard et al., 'Lysine acetylsalicylate decreases proliferation and extracellular matrix gene expression rate in keloid fibroblasts in vitro', European Journal of Dermatology, 2002, Vol.12, No.3, pages 231 to 235	1-2
A	WO 01/047526 A (TEIKOKU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 05 July, 2001 (05.07.01), Abstract; Claim 1; page 2, lines 25 to 28 & EP 1256346 A1 & CA 2394393 A & AU 1890801 A & NO 20023110 A & HU 204180 A & CN 1414856 A & JP 2001-187739 A & US 2003/125307 A	1-2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10728

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 3 to 4

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 3 to 4 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/616, A61P17/02, 17/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/616, A61P17/02, 17/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 8-268886 A (エーザイ株式会社), 1996. 10. 15, 要約、【請求項 1】 【請求項 3】 【0001】 【0026】 (ファミリーなし)	1 - 2
X	JP 8-208487 A (積水化学工業株式会社), 1996. 08. 13, 要約、【請求項 1】 【0022】 (ファミリーなし)	1 - 2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 10. 03

国際調査報告の発送日

18.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榊原 貴子



4C

9444

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 5916918 A (TEIKOKU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 1999. 06. 29, 第1欄第50行—第2欄第23行、claim 1-8 & JP 9-235232 A & EP 0784975 A	1-2
X	JP 64-3123 A (株式会社ミドリ十字), 1989. 01. 06, 特許請求の範囲、第2頁第2欄第15行—第2頁第6欄第1行 (ファミリーなし)	1-2
X	JP 57-128328 A (ラボラトワール・デュ・ドクトール・ペ・アスティエ), 1982. 08. 10, 特許請求の範囲、第4頁上右欄第5行 & FR 2496459 A & EP 55635 A & ZA 8108559 A	1-2
X	WO 01/047525 A (帝国製薬株式会社), 2001. 07. 05, 要約、【請求項1】、第4頁第19—23行 & EP 1249239 A1 & CA 2394471 A & AU 1890701 A & NO 20023111 A & HU 204208 A & CN 1414856 A	2
P X	Chemical Abstracts, 2002, vol. 138, abstract no. 32929 & Petri Jean-Bernhard et al, 'Lysine acetylsalicylate decreases proliferation and extracellular matrix gene expression rate in keloid fibroblasts in vitro,' European Journal of Dermatology, 2002, vol. 12, no. 3, pp. 231-235	1-2
A	WO 01/047526 A (帝国製薬株式会社), 2001. 07. 05, 要約、【請求項1】、第2頁第25—28行 & EP 1256346 A1 & CA 2394393 A & AU 1890801 A & NO 20023110 A & HU 204180 A & CN 1414856 A & JP 2001-187739 A & US 2003/125307 A	1-2

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3-4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲3-4は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。